



# **AVC E DIABETES MELLITUS: O PERFIL DOS DOENTES E DO AVC**

**Autor:**

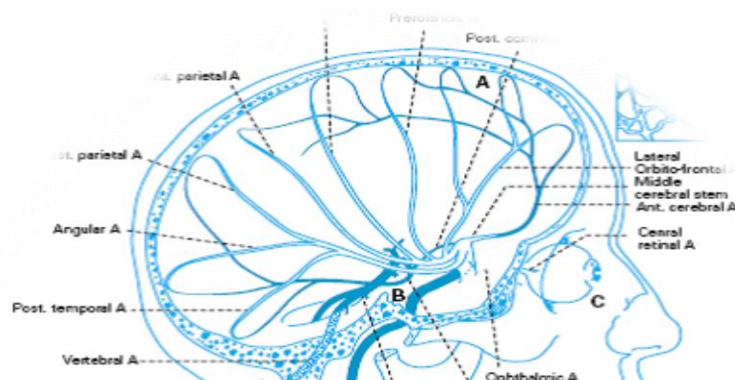
**João Henrique Cordeiro da Costa**

**JULHO 2009**

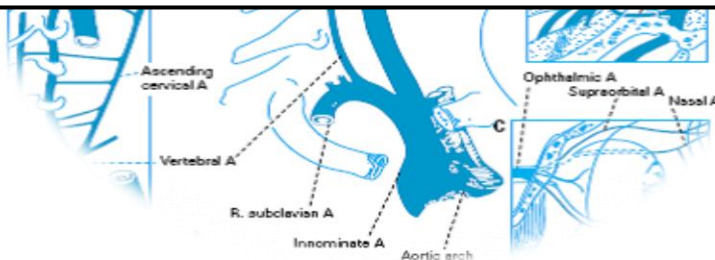
**❖ TESE DE MESTRADO ❖**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---



## **AVC E DIABETES MELLITUS: O PERFIL DOS DOENTES E DO AVC**



**Autor:**

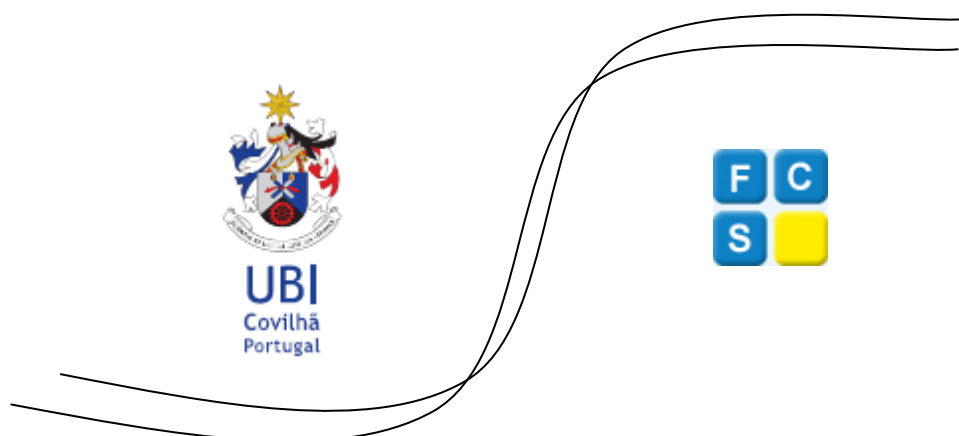
**João Henrique Cordeiro da Costa**

**Orientador:**

**Dr. Francisco Álvarez Pérez**

Investigação científica,  
realizada para aquisição do grau de «Mestre em Medicina»  
no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina  
da Faculdade de Ciências da Saúde  
da Universidade da Beira Interior,  
Covilhã – Portugal.

2009



O autor:

João Henrique Cordeiro da Costa

## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	IV
DEDICATÓRIA	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE TABELAS	X
RESUMO / PALAVRAS-CHAVE	1
ABSTRACT / KEY-WORDS	4
INTRODUÇÃO	7
MÉTODO	20
RESULTADOS	25
 AVC ISQUÉMICO	27
 AVC HEMORRÁGICO	33
DISCUSSÃO	36
 AVC ISQUÉMICO	38
 AVC HEMORRÁGICO	47
 APLICABILIDADE PRÁTICA	49
 LIMITAÇÕES	51
 CONCLUSÃO	52
BIBLIOGRAFIA	53

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Francisco Álvarez Pérez, pela orientação de todo este trabalho, pela sua disponibilidade, pelo seu empenho no sucesso deste projecto.

Ao Prof. Dr. Miguel Castelo-Branco, coordenador do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, pelo seu empenho na minha formação, pelo seu apoio e pela sua disponibilidade.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior – Covilhã (Portugal), pela minha formação em Medicina.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira – EPE pela aprovação do projecto e interesse científico na produção de novos conhecimentos na área científica médica.

## DEDICATÓRIA

À ANA, PELA FORÇA E PELA CORAGEM, PELO APOIO E PELO INCENTIVO, PELO AMOR...

À MINHA MÃE, PELA PREOCUPAÇÃO E PELA ORAÇÃO, PELA MINHA VIDA...

AO MEU PAI, PELA CONFIANÇA E PELA TRANQUILIDADE, PELA SUA FORÇA...

À MINHA IRMÃ, PELA FIDELIDADE E PELA FÉ, PELA SUA PERSEVERANÇA...

AO MEU IRMÃO, PELO ORGULHO E PELA CUMPLICIDADE, PELOS NOSSOS LAÇOS...

À MINHA SOBRINHA, PELA ALEGRIA E PELA SIMPLICIDADE.

AO MEU CUNHADO, PELA DISPONIBILIDADE E PELA DILIGÊNCIA.

E PORQUE OS ÚLTIMOS SERÃO SEMPRE OS PRIMEIROS:

AO MEU DEUS, POR TUDO O QUE FUI, POR TUDO O QUE SOU, POR TUDO O QUE SEREI...

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN – ácido desoxirribonucleico

AGE – *advanced glycosylation end products*

ApoB – apolipoproteína B

ATP III – *adult treatment panel III*

AVC – acidente vascular cerebral

CHCB-EPE – Centro Hospitalar Cova da Beira – entidade pública empresarial

CHD – *coronary heart disease*

CIA – comunicação interauricular

CIV – comunicação interventricular

Cl. Int. – claudicação intermitente

DAG – diacilglicerol

DCI – doença cardíaca isquémica

DM – Diabetes mellitus

DMNID – Diabetes mellitus não-insulino-dependente

EAM – enfarte agudo do miocárdio

E.U.A. – Estados Unidos da América

FA – fibrilhação auricular

FGF – *fibroblasts growth factor*

FR – frequência relativa

GCKSS - *The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*

gDM – grupo Diabetes mellitus

gNDM – grupo não Diabetes mellitus

HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina A<sub>1c</sub>

HDL – *high density lipoproteins*

HTA – hipertensão arterial

IC – intervalo de confiança

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IGF-1 – *insuline-like growth factor 1*

Il-1 – interleucina 1

LDL – *low density lipoproteins*

MAC – *membrane attack complex*

n – número de indivíduos

NF- $\kappa$ B – *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NINDS – *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

OC – outras cardiopatias

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *odds ratio*

PCM - *pacemaker*

PCR – proteína C reactiva

PDGF – *platelet derived growth factor*

PKCS – *protein kinase C system*

RAGE – *receptor of advanced glycosylation end products*

ROS – *reactive oxygen species*

RR – risco relativo

SH – sulfato de heparano

TGF- $\beta$  – *transforming growth factor beta*

TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor alfa*

TOAST – *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*

vs – *versus*

$\delta$  – desvio padrão



## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Número estimado de adultos com DM por grupo de idade em 2000 e projecção para 2030 (Fonte: Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1050.)

.....pág. 8

**Figura 2:** Prevalência Global de DM por idade e por sexo no ano 2000 (Fonte: Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1049.)

.....pág. 9

**Figura 3:** Distribuição por género nos grupos gDM e gNDM com AVC isquémico.

.....pág. 27

**Figura 4:** (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC isquémico.

.....pág. 30

**Figura 5:** Cardiopatias avaliadas (para além da cardiopatia isquémica).

.....pág. 30

**Figura 6:** Hábitos comportamentais de risco para AVC isquémico: tabágicos e alcoólicos.

.....pág. 31

**Figura 7:** Mortalidade por AVC isquémico.

.....pág. 32

**Figura 8:** (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC hemorrágico.

.....pág. 34

**Figura 9:** Hábitos comportamentais de risco para AVC hemorrágico: tabágicos e alcoólicos.

.....pág. 34

**Figura 10:** Mortalidade por AVC hemorrágico.

.....pág. 35

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Bases diagnósticas de Diabetes mellitus pela OMS.	pág. 22
--	---------

<b>Tabela 2:</b> Perfil lipídico em doentes com AVC isquémico.	pág. 28
--	---------

<b>Tabela 3:</b> Terapêutica farmacológica com estatinas em doentes com AVC isquémico.	pág. 28
--	---------

<b>Tabela 4:</b> Perfil glicémico em doentes com AVC isquémico.	pág. 28
---	---------

<b>Tabela 5:</b> PCR em doentes com AVC isquémico.	pág. 28
--	---------

<b>Tabela 6:</b> (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC isquémico.	pág. 29
--	---------

<b>Tabela 7:</b> Mecanismos de AVC isquémico.	pág. 32
---	---------

<b>Tabela 8:</b> Perfis lipídico e glicémico e PCR em doentes com AVC hemorrágico.	pág. 33
--	---------

À FLOR POR TER TRANSFORMADO A MINHA VIDA NUM IMENSO JARDIM...

---

# Resumo

---

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Diabetes mellitus é uma entidade patológica que atinge 171 milhões de pessoas em todo o mundo, prevendo-se 330 milhões de doentes em 2030. De entre as suas inúmeras complicações conhecidas, as doenças macrovascular e microvascular são objecto crescente de estudo. O acidente vascular cerebral é uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. No entanto, existem ainda poucos estudos que relacionem estas duas entidades, no que à patogénese de doença vascular pela Diabetes mellitus diz respeito, e da sua relação com o tipo de acidente vascular cerebral e com o seu mecanismo específico.

**OBJECTIVO:** O objectivo deste estudo é caracterizar o perfil de risco e o perfil de acidente vascular cerebral de doentes diabéticos, em contraponto com doentes não-diabéticos.

**MÉTODO:** A presente investigação é um estudo retrospectivo. A amostra corresponde aos doentes que sofreram um acidente vascular cerebral no ano de 2008 e que recorreram ao Centro Hospitalar Cova da Beira, tendo ficado internados na unidade de acidente vascular cerebral. Os dados foram recolhidos da base de dados e dos processos clínicos e analisados estatisticamente. Foram analisados o perfil de risco e o perfil de acidente vascular cerebral, dividindo a amostra consoante o tipo de acidente vascular cerebral (isquémico/hemorragico) e a presença/ausência de Diabetes mellitus.

**RESULTADOS:** Os diabéticos apresentaram apenas acidente vascular cerebral isquémico, revelando um perfil com tendência a dislipidémia, a hiperglicemia crónica, hipertensão arterial e cardiopatia isquémica. O mecanismo mais frequente foi o de causa indeterminada (42,55%), seguido do lacunar (21,28%) e do aterotrombótico (19,15%). Os não-diabéticos revelaram um perfil com tendência dislipidémica, de hipertensão arterial e de fibrilhação auricular. O mecanismo mais frequente de acidente vascular cerebral isquémico foi o cardioembólico (41,67%). Os não-diabéticos com acidente vascular cerebral hemorrágico revelaram uma grande frequência relativa de hipertensão arterial e hábitos alcoólicos, sem outros factores de risco relevantes.

**CONCLUSÃO:** Os diabéticos apresentaram apenas acidente vascular cerebral isquémico, com os mecanismos de causa indeterminada e de doença macro e microvascular a serem os mais importantes. Os não-diabéticos apresentaram acidente vascular cerebral isquémico (com o mecanismo cardioembólico a ser o mais preponderante) e hemorrágico (com a hipertensão arterial a constituir o principal factor de risco detectado).

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, AVC, perfil de AVC, perfil de risco.

---

# Abstract

---



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** 171 millions around the world are affected by Diabetes mellitus, with an expectance of 330M in 2030. Diabetes mellitus causes many complications, but macro and microvascular diseases are growing in interest and study. Stroke is one of the main causes of death around the world. This data confirms the crucial importance of the investigation of these pathologies, as well as of their relationship. Nevertheless, few studies evaluate this association.

**GOAL:** The goal of this study is to characterize the risk profile for stroke in diabetic patients who had suffered stroke and their stroke profile.

**METHODS:** This study is a retrospective one. The sample was integrated by patients admitted to stroke unity of Centro Hospitalar Cova da Beira with diagnosis of stroke in 2008. Data was obtained from the stroke unity database and from the patients' files. Statistic analysis of data was made. Several cardiovascular risk factors were analyzed, as well as the stroke profile. The sample was divided by the type of stroke (ischemic/hemorrhagic) and by the presence/absence of Diabetes mellitus.

**RESULTS:** There were diabetic patients only in the ischemic stroke group. All hemorrhagic strokes belonged to non-diabetic subjects. The diabetic group revealed a dyslipidemia tendency, chronic hyperglycemia, arterial hypertension and ischemic heart disease. The most frequent mechanism was the

undetermined cause (42,55%) followed by the small (21,28%) and the large (19,15%) arteries diseases mechanisms. Non-diabetic group revealed dyslipidemia, arterial hypertension and atrial fibrillation. The most frequent mechanism was cardioembolism (41,67%). The non-diabetic hemorrhagic group showed higher frequency of arterial hypertension and alcohol consumption, with no other relevant risk factors.

**CONCLUSION:** The diabetic group suffered only ischemic strokes. The most important mechanisms were undetermined cause and both large and small artery disease. The non-diabetic ischemic group presented a different main stroke mechanism: cardioembolic. The non-diabetic hemorrhagic group presented arterial hypertension as the main risk factor.

**Key words:** Diabetes mellitus, stroke, stroke profile, risk profile.

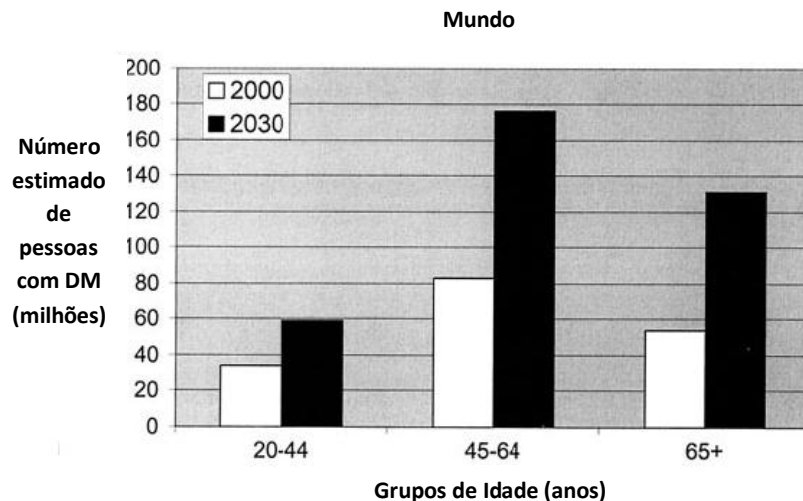
---

# Introdução

---

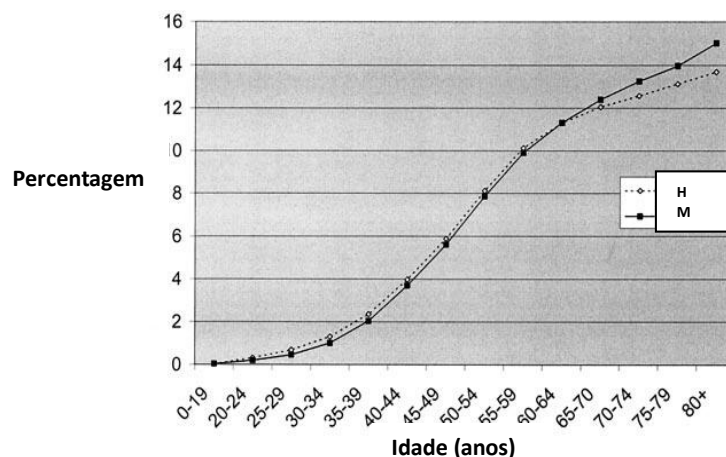
## INTRODUÇÃO

A prevalência de DM em todo mundo, para todos os grupos etários, foi estimada em cerca de 2,8% da população mundial no ano 2000, com um valor estimado de 4,4% da população mundial em 2030. Isto corresponde a cerca de 171 milhões de pessoas com DM no ano 2000, ascendendo a cerca de 366 milhões de pessoas em todo o mundo no ano 2030, de acordo com as previsões da OMS (1,2).



**Figura 1: Número estimado de adultos com DM por grupo de idade em 2000 e projecção para 2030** (Fonte: Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004 May;27(5):1050.)

A prevalência relativa de DM é superior nos homens. No entanto, a prevalência absoluta é superior nas mulheres, em todo o mundo.



**Figura 2: Prevalência Global de DM por idade e por sexo no ano 2000** (Fonte: Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004 May;27(5):1049.)

A mudança demográfica mais importante para o aumento da prevalência de DM em todo mundo é o envelhecimento populacional, traduzido no aumento da população com mais de 65 anos de idade (1). Apesar da prevalência de DM estar a aumentar na sua globalidade, a prevalência de DM tipo 2 tem aumentado mais do que a prevalência de DM tipo 1, devido à diminuição de actividade física e ao aumento dos níveis de obesidade populacional nos países desenvolvidos / países em desenvolvimento que se vão tornando progressivamente industrializados (3).

Em Portugal, o Inquérito Nacional de Saúde forneceu uma aproximação à prevalência da DM. A partir de uma amostra da população portuguesa com cerca de 50 mil pessoas, este inquérito estimou em menos de 5% o número de diabéticos em Portugal (cerca de 500 mil pessoas). Este número está, aliás, de acordo com outras estimativas da ordem dos 2-4% na população em geral. Mais recentemente, através da rede "Médicos-Sentinela" foi possível obter estimativas de incidência da DM em Portugal na ordem dos 2,5 por mil habitantes, valor que tem vindo a aumentar em ambos os sexos, até ao grupo

etário entre os 65-74 anos, com valores mais elevados para o sexo feminino. As taxas de incidência da DM são superiores às dos AVCs ou dos EAM (4). É então perceptível a importância epidemiológica desta patologia que afecta um número crescente de pessoas, com as complicações conhecidas, devastadoras para os doentes. Tudo isto se traduz num grande fardo para as sociedades contemporâneas e para as sociedades futuras, tanto a nível da qualidade de vida dos doentes, como a nível do planeamento das políticas de saúde e dos seus custos associados.

Os AVCs são uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. Nos E.U.A. constituem a terceira causa de morte, morrendo todos os anos cerca de 143579 pessoas vítimas desta patologia. A incidência anual de AVC nos E.U.A. é de 795000/ano, 610000 dos quais correspondem a novos AVCs e 185000 a AVCs recorrentes (5). Em média, a cada 40 segundos, ocorre um AVC nos E.U.A.. A incidência é superior nas mulheres, com aproximadamente mais 55000 AVCs do que os homens. O risco de sofrer um AVC é superior nos homens, sendo este ultrapassado pelas mulheres após os 85 anos idade. O risco relativo homem/mulher de sofrer um AVC é de 1.25 (para idades entre os 55-64 anos), 1.5 (para idades entre os 65-74anos), 1.07 (para idades entre os 75-84 anos) e 0.76 (para idades superiores a 85 anos) (6). Aproximadamente 3/4 de todos os AVCs ocorrem em pessoas com idade superior a 65 anos. Após os 55 anos de idade, o risco de sofrer um AVC mais do que duplica a cada década (5). Dados do GCNKSS (NINDS) (7) revelam uma incidência superior de AVC em pessoas negras em comparação com brancos (especialmente nos jovens) e que, de todos os AVCs, 87% são

isquémicos, 10% são hemorragias intracerebrais e 3% são hemorragias subaracnóideas (6).

Para além de todo este fardo ao nível da saúde das populações, os AVCs correspondem a cerca de \$68.9 mil milhões de custos, directos e indirectos, nos E.U.A. (6).

Pelos dados epidemiológicos, é fácil a compreensão da capital importância destas patologias na saúde das populações, particularmente nos países desenvolvidos. Para além dos seus altos níveis de incidência, prevalência, taxas de mortalidade e morbilidade *per si*, a DM e o AVC são duas entidades patológicas intimamente relacionadas. Uma das principais complicações crónicas da DM é a doença vascular. A exposição prolongada à hiperglicemia é agora reconhecida como o factor primário causal das complicações crónicas diabéticas (8-10). A hiperglicemia induz um grande número de alterações nos tecidos vasculares que potencialmente promovem uma forma de aterosclerose acelerada (11,12). A doença vascular causada pela DM crónica é classificada em dois grandes grupos: microvascular e macrovascular. Ambos os tipos podem ocorrer em ambas as formas de diabetes: tipo 1 e tipo 2.

A doença microvascular diabética é aquela que atinge os vasos de menor calibre, nomeadamente os capilares e as arteríolas pré-capilares. O atingimento destes vasos é evidenciado por um espessamento da membrana basal. Os denominados órgãos-alvo desta patologia são aqueles cuja circulação microvascular assume funções cruciais, como a retina (retinopatia diabética) ou o rim (nefropatia diabética). O coração também pode ser atingido pela doença microvascular, estando relatados casos de cardiomegalias

associados a insuficiências cardíacas em doentes com artérias coronárias patentes (13).

A doença macrovascular diabética é aquela que atinge os vasos de maior calibre. É considerada, na actualidade, como uma forma acelerada de aterosclerose. Deste modo, as suas complicações serão semelhantes às de um processo aterosclerótico avançado. Nestas, são de salientar os EAM, os AVCs e a gangrena periférica. A causa exacta desta aceleração aterosclerótica ainda não está totalmente compreendida. Tal como na aterosclerose, factores como anormalidades nas paredes dos vasos, das plaquetas e de outros factores de coagulação, dos eritrócitos e do metabolismo lipídico estão implicados. A hipertensão arterial e o tabagismo concomitantes também podem desempenhar um papel importante no desenrolar da doença (13).

Existem diversos mecanismos estudados e propostos como responsáveis para os danos macrovasculares e microvasculares na DM. A aterosclerose acelerada é, porventura, um mecanismo fundamental no estabelecimento destes danos.

Um importante mecanismo para a aterosclerose acelerada na DM é a reacção não-enzimática entre a glicose e proteínas ou lipoproteínas nas paredes arteriais, globalmente conhecida como *reacção de Maillard*. A glicose forma produtos precoces de glicosilação reversíveis, com grupos amina reactivos da circulação ou com proteínas das paredes dos vasos (bases de Schiff) que, subsequentemente, se rearranjam para formar produtos precoces de glicosilação mais estáveis – produtos de glicosilação precoces tipo Amadori. O equilíbrio de níveis de bases de Schiff e de produtos Amadori (HbA<sub>1c</sub>, o mais conhecido) é alcançado em horas ou semanas, respectivamente. Alguns



produtos precoces de glicosilação em proteínas com longa semi-vida (colagénio da parede vascular, por exemplo) continuam a sofrer uma série complexa de rearranjos químicos para formarem os AGEs. Uma vez formados, estes produtos são estáveis e virtualmente irreversíveis. Apesar de constituírem um largo número de estruturas químicas, os AGEs predominantes *in vivo* são as proteínas de carboximetilisina. Com a idade, os AGEs acumulam-se nas proteínas das paredes vasculares, a uma velocidade acelerada na DM. O grau de glicosilação não-enzimática é determinado principalmente pela concentração de glicose e pelo tempo de exposição a elevadas glicemias. Outro factor crítico na formação de AGEs é o potencial *redox* do microambiente tecidual. Situações predisponentes a um potencial oxidativo predominante levam a uma formação aumentada de AGEs.

Os AGEs levam a um processo aterosclerótico acelerado por diversos mecanismos, classificados em não-receptor dependentes e receptor-mediados.

Nos mecanismos não-receptor dependentes existe a glicosilação de proteínas e lipoproteínas, que pode interferir com as funções normais destas por vários mecanismos:

- Disrupção da conformação molecular;
- Alteração da actividade enzimática;
- Capacidade degradativa diminuída;
- Interferência no reconhecimento pelo receptor.

Mudanças que alteram a normal fisiologia das proteínas relevantes na aterogénese podem promover a aterosclerose acelerada em diabéticos.

O exemplo mais estudado é das LDL. A glicosilação ocorre tanto no componente ApoB, como no componente fosfolipídico, levando a alterações na função, na *clearance* e na susceptibilidade aumentada a modificações oxidativas das LDL:

1. O aumento da glicosilação das LDL está correlacionado com os níveis glicémicos, estando os níveis AGE-ApoB cerca de quatro vezes aumentados em diabéticos. A glicosilação da ApoB resulta numa significativa incapacidade de *uptake* das LDL mediada por receptor (por glicosilação do domínio do receptor), diminuindo a *clearance* das mesmas.
2. A glicosilação das LDL aumenta o seu *uptake* pelas células da íntima aórtica e pelos macrófagos, por receptores não específicos de baixa afinidade. Este mecanismo é proposto como promotor da acumulação intracelular de ésteres de colesterol (promotor da aterosclerose).
3. As LDL glicosiladas possuem sensibilidade aumentada à modificação oxidativa. As reacções de oxidação, que ocorrem normalmente durante a glicosilação, podem oxidar o componente fosfolipídico contendo amina das LDL. A oxidação das LDL, pela formação de AGE-LDL, ocorre em proporcionalidade directa com a glicemia e pode ser inibida pela aminoguanidina (inibidor da formação de AGEs). Esta elevada susceptibilidade oxidativa das LDL pode ser considerada como crítica no processo de aterogénese.

Outro exemplo é a alteração da função normal da proteína reguladora do complemento (CD59). A deposição do MAC é normalmente restrita pela expressão do CD59, que limita a sua formação e activação. A glicosilação do

CD59 resulta na sua inactivação, podendo aumentar a sensibilidade do endotélio dos diabéticos à libertação de factores de crescimento e citocinas induzidos pelo MAC. A deposição do MAC em vasos sanguíneos estimula a proliferação de fibroblastos e do músculo liso, em parte pela libertação de factores de crescimento (FGF e PDGF) pelo complexo MAC-endotélio.

A glicosilação de componentes da matriz (colagénio VI, laminina e vitronectina) diminui a ligação aniónica do SH, levando a um grande *turnover* deste. A ausência de SH pode estimular a sobreprodução compensatória de componentes da matriz através de uma alteração na proporção entre os factores de crescimento reguladores dos proteoglicanos (ligados à matriz) e os factores de crescimento das células.

Nos mecanismos mediados por receptores, as interacções celulares dos AGEs são mediadas através de receptores específicos nas superfícies celulares. A presença de um RAGE, membro da superfamília das imunoglobulinas, tem sido demonstrada em todas as células relevantes no processo aterosclerótico: macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas. O receptor macrofágico está intimamente ligado ao *turnover* dos AGEs e pode representar um mecanismo que responde à elevação dos níveis dos AGEs com a idade e com a degradação de proteínas senescentes.

A interacção AGE-RAGE nas células endoteliais resulta na indução de stress oxidativo e, consequentemente, na transcrição dos factores VCAM-1 e NF- $\kappa$ B. Para além disto, resulta num aumento da permeabilidade. A ligação de AGE-RAGE em monócitos induz quimiotaxia, seguida de infiltração mononuclear através do endotélio intacto. Induz também a produção de mediadores (IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, IGF-1) fundamentais na patogénese da

aterosclerose. Deste modo, a interacção AGE-RAGE pode mediar os eventos aterogénicos iniciais: o aumento da permeabilidade endotelial leva a um aumento da entrada lipídica no subendotélio; o aumento das interacções adesivas dos monócitos com a superfície endotelial pode resultar na migração transendotelial subsequente.

Nas células musculares lisas, a ligação AGE-RAGE está associada a um aumento da proliferação celular, apesar de este mecanismo ser ainda desconhecido. Assim, o aumento de AGEs nos tecidos e a interacção dos mesmos com as proteínas (mediada por RAGE) nas células vasculares facilita a migração inflamatória de células com a libertação subsequente de citocinas promotoras de crescimento.

A hiperglicemia tem sido implicada na patogénese de complicações diabéticas via activação do PKCS. Concentrações elevadas de glicose activam o PKCS por aumentarem a formação de DAG, o maior co-factor celular endógeno da activação do PKCS. A elevação do DAG e a subsequente activação do PKCS podem ser mantidas cronicamente. O sistema PKCS está ubiquitariamente distribuído nas células e está envolvido na transcrição de vários factores de crescimento e na transdução de sinal. Nas células musculares lisas, o PKCS activado tem demonstrado modular a taxa de crescimento, a síntese de ADN e o *turnover* de receptores de factores de crescimento por diversos mecanismos, entre os quais:

- Aumento da expressão do receptor  $\beta$  do PDGF nas células musculares lisas e em outras células da parede vascular (endoteliais, etc.) – relevante se se tiver em conta a inactivação do CD59 e consequente aumento do PDGF, atrás explicado.

- Aumento da expressão do TGF- $\beta$  (um dos factores de crescimento mais importantes na regulação da produção da matriz), podendo levar ao espessamento da membrana basal capilar – uma das alterações estruturais precoces observadas na maior parte dos tecidos de diabéticos, nomeadamente na doença microvascular.

O stress oxidativo tem sido largamente mencionado como mecanismo patogénico na aterosclerose, nomeadamente na aterosclerose acelerada dos diabéticos, através de diversos mecanismos. O mecanismo major parece ser a indução de ROS intracelulares pela hiperglicemia, através do transporte de electrões pelas mitocôndrias, resultando no aumento da produção de superóxido ( $O_2^-$ ). Outros dois mecanismos têm sido propostos na explicação da hiperglicemia como causa de aumento da produção de ROS:

- I. Auto-oxidação de glicose livre – a glicose inicia por si só uma reacção auto-oxidativa e a produção de radicais livres contendo o anião superóxido e peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ );
- II. Auto-oxidação de produtos de glicosilação precoces tipo Amadori ligados a proteínas, contendo radicais de superóxido e radicais de hidroxil, bem como compostos altamente reactivos de dicarbonil.

Existem também evidências que a hiperglicemia pode comprometer as defesas antioxidantes naturais, como a glutathione reduzida, a vitamina C e a vitamina E. A diminuição de glutathione reduzida e de vitamina E tem sido verificada na diabetes. Os níveis plasmáticos e teciduais de vitamina C em diabéticos são 40-50% inferiores aos níveis dos não-diabéticos.

É importante realçar que existe uma ligação estreita entre a patogénese dos mecanismos causadores de danos vasculares: stress oxidativo, formação de AGEs e activação do PKCS (11,12).

Deste modo, diversos são os mecanismos pelos quais um doente diabético sofre de uma aterosclerose acelerada. Isto tem como consequência um maior risco de doenças cardiovasculares, nomeadamente de AVC. O estudo de Framingham (14) revelou que indivíduos com idades entre os 45 e 74 anos que sofriam de DM tinham um risco de AVC de cerca de 2,5-3,5 vezes o risco da população não-diabética, na mesma faixa etária. O estudo de AVC de Copenhaga (15), o Programa do Coração de Honolulu (16) e o Estudo Finlandês (17) revelaram que doentes com DMNID, o seu controlo metabólico e a duração da DM são factores predictores de AVC. A DM tipo 2 aumenta só por si o risco para AVC em 2-5 vezes (18). Outros estudos (19,20) concluíram que a morbilidade e mortalidade por AVC em doentes com DM são duas vezes superiores ao risco da população com AVC sem DM (relação que persistiu mesmo após ajustamento para valores de pressão arterial, níveis de colesterolémia, obesidade e tabagismo, excluindo doentes com EAM, ICC ou AVCs prévios). Contrariamente a estas afirmações, Karapanayiotides et al. (21) concluíram que os diabéticos estão predispostos a determinados padrões específicos de AVC mas sem relação com um estado funcional pós-AVC com maiores ou menores défices. No mesmo sentido, um estudo acerca da influência da DM na gravidade e evolução intrahospitalar de um enfarte cerebral concluiu que a DM por si não está associada com uma maior severidade do AVC na admissão, apesar de estar implicada num aumento do risco de complicações intrahospitalares (22).

Quanto ao tipo de AVC mais frequentemente relacionado com a DM e quanto ao risco de ocorrência de um determinado mecanismo de AVC em doentes diabéticos, os dados existentes actualmente não são totalmente conclusivos, existindo ainda um *gap* de conhecimento científico nesta área. O estudo de Framingham (14) estabeleceu um risco de AVC hemorrágico 4,5 vezes superior para homens brancos diabéticos. O Programa do Coração de Honolulu (16) não encontrou um risco elevado de AVC hemorrágico em homens Japoneses-Americanos. O Estudo Finlandês (17) determinou a DM como factor de risco para enfarte isquémico (RR = 3,26), para AVC não classificado (RR = 5,76) e não encontrou associação entre esta entidade patológica e as hemorragias subaracnóideia e intracerebral. O estudo de Karapanayiotides et al. (21) revelou uma menor FR de hemorragia intracerebral (OR [95% IC]: 0,63 (0,45-0,9);  $p=0,022$ ), uma maior FR de enfartes subcorticais (OR [95% IC]: 1,34 (1,11-1,62);  $p=0,009$ ) e FR superiores de doença dos pequenos vasos (OR [95% IC]: 1,78 (1,31-3,82);  $p=0,012$ ) e de doença dos grandes vasos (OR [95% IC]: 2,02 (1,31-2,02);  $p=0,002$ ) em doentes diabéticos com AVC.

A DM como factor de risco para a ocorrência de AVC é consensual mas a verdadeira relação DM-AVC ainda não se encontra totalmente esclarecida.

**OBJECTIVO:** O objectivo desta investigação é estudar o perfil de risco e do AVC em doentes diabéticos, analisando se existe alguma diferença entre este e o dos doentes não diabéticos. A amostra utilizada como base de estudo corresponde aos doentes com AVC internados na Unidade de AVC no CHCB-EPE no ano de 2008.

---

# Método

---



## MÉTODO

**TIPO DE ESTUDO:** Estudo retrospectivo.

**AMOSTRA:** Doentes internados na Unidade de AVC do CHCB-EPE no ano civil de 2008.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

a) Diagnóstico confirmado de AVC.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

a) Diagnóstico não confirmado de AVC.

**EXTRACÇÃO DOS DADOS:** Os dados foram colhidos da base de dados da Unidade de AVC da referida instituição, bem como dos processos clínicos dos doentes.

**MÉTODO DE ANÁLISE:** A amostra foi subdividida em dois grupos de estudo: com DM (gDM) e sem DM (gNDM). A inclusão no gDM pressupõe um diagnóstico da doença prévio ao AVC segundo as orientações diagnósticas de DM da OMS (Tabela 1) (13). Os doentes com DM tipo 1 e DM tipo 2, os doentes não tratados, os doentes tratados com antidiabéticos orais e os doentes insulino-tratados foram todos incluídos gDM. Foram excluídos deste grupo os indivíduos com hiperglicemia reactiva à entrada, sem diagnóstico prévio de DM. Estes,

bem como todos os doentes sem diagnóstico prévio de DM foram incluídos no gNDM.

**Tabela 1: Bases diagnósticas de Diabetes mellitus pela OMS.**

Recomendações de uma comissão internacional de Diabetologistas (Bases diagnósticas da Organização Mundial de Saúde)
Sintomas de diabetes (polidipsia, poliúria e emagrecimento inexplicável) mais um doseamento aleatório de glicose plasmática > 200 mg/dl (11,1mmol/l).
Glicose plasmática em jejum > 126 mg/dl (7mmol/l) depois de um período de jejum nocturno (de pelo menos 8h).
Glicose plasmática na 2ª hora > 200mg/dl (11,1 mmol/l) durante um teste padronizado de tolerância à glicose (75g) oral.
Glicose plasmática doseado aleatoriamente em dois dias diferentes > 200mg/dl (11,1 mmol/l) em doentes sem qualquer sintoma da doença.

Os dois grupos foram analisados e comparados em diversos parâmetros, nomeadamente:

- A. Caracterização epidemiológica (idade e género);
- B. Caracterização de parâmetros analíticos:
  - a. Perfil lipídico: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e trigliceridémia:
    - i. *Guidelines* do ATP III (23,24) utilizadas para comparação com os valores laboratoriais obtidos;
    - ii. Avaliação da terapêutica com estatinas nos dois grupos;
  - b. Perfil glicémico: glicemia e HbA<sub>1c</sub>;
  - c. PCR.
- C. Avaliação da presença de outros factores de risco para AVC (HTA, FA, cardiopatia isquémica, outras cardiopatias, doença vascular periférica – claudicação intermitente, história pregressa de AVC);

- D. Avaliação de factores de risco comportamentais para AVC (hábitos tabágicos e hábitos alcoólicos);
- E. Classificação do AVC (hemorrágico vs isquémico) e quantificação dos mesmos em ambos os grupos;
- F. Caracterização dos mecanismos de AVC isquémicos segundo a classificação TOAST (25): aterosclerose de grandes vasos (aterotrombótico), oclusão de pequenos vasos (lacunar), cardioembólico, de causa não usual e de causa indeterminada;
- G. Avaliação do desfecho clínico do AVC, nomeadamente morte vs vida, em ambos os tipos de AVC e em ambos os grupos.

**VARIÁVEIS QUALITATIVAS:** Género, HTA, claudicação intermitente, FA, cardiopatia isquémica, outras cardiopatias, AVC prévio, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, mecanismo de AVC, mortalidade.

**VARIÁVEIS QUANTITATIVAS:** Idade, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, trigliceridémia, glicemia, HbA<sub>1c</sub>, PCR.

**TRATAMENTO ESTATÍSTICO:** Os dados foram recolhidos e organizados numa base de dados, tendo sido posteriormente analisados e tratados matematicamente e estatisticamente, sendo apresentados sob a forma de texto, de tabelas e sob a forma gráfica. A amostra foi analisada quanto à normalidade da distribuição, sendo para isso utilizado o teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov. Nas variáveis não normais foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney. Nas variáveis onde a amostra apresentou distribuição normal foi utilizado o teste T

de Student para variáveis quantitativas e o teste de Chi-quadrado para as variáveis qualitativas. O nível de significância estatística assumido foi de  $p \leq 0,05$ .

A descrição de dados qualitativos foi efectuada sob a forma de frequências absolutas e frequências relativas (em percentagem) e a de dados quantitativos sob a forma de frequências absolutas, média e desvio-padrão.

O programa utilizado para a realização de testes estatísticos foi o *SPSS* versão 15.0 (SPSS Inc.).

---

# Resultados

---

## RESULTADOS

A amostra estudada, correspondendo aos doentes internados por AVC na Unidade de AVC do CHCB-EPE no ano civil de 2008, fez um total de 257 doentes. Destes, 223 corresponderam a AVC isquémico e 34 a AVC hemorrágico. Dos 248 casos de AVC em que se conhece a presença/ausência de DM previamente ao AVC, 48 (19,35%) eram portadores desta doença e 200 (80,65%) não tinham DM como antecedente. Dos 48 diabéticos, 48 apresentaram um AVC isquémico (100%), havendo uma significância estatística ( $p=0,003$ ), quando confrontado com a ocorrência de AVC hemorrágico.

## AVC ISQUÉMICO

A distribuição por género no gNDM foi homogênea, ocorrendo uma predominância de mulheres no gDM, sem se ter verificado significância estatística. (figura 3).

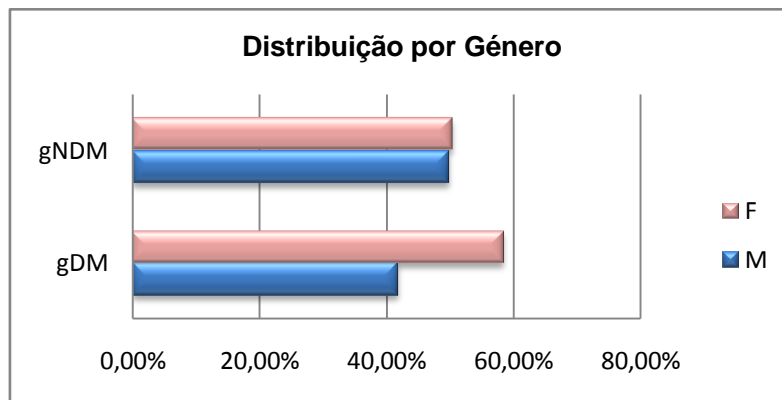


Figura 3: Distribuição por género nos grupos gDM e gNDM com AVC isquémico.

A média de idades nos dois grupos foi muito semelhante: 73,75 anos ( $\bar{d} \pm 8,94$ ) no gDM e 74,53 anos ( $\bar{d} \pm 11,75$ ) no gNDM, não havendo assim uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Diversas variáveis analíticas foram avaliadas, nomeadamente o perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos – tabela 2), avaliação da terapêutica com estatinas (tabela 3), perfil glicémico (glicemia e HbA<sub>1C</sub> – tabela 4) e PCR (tabela 5). A média e o desvio padrão dos valores obtidos estão apresentados nas diversas tabelas, bem como o valor de significância estatística. Na tabela 3 estão apresentadas as frequências absolutas e relativas da terapêutica com estatinas, bem como o valor de significância estatística. De destacar o colesterol total, os triglicerídeos, a

terapêutica com estatinas, a glicemia e a HbA<sub>1c</sub> com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos gDM e gNDM.

**Tabela 2: Perfil lipídico em doentes com AVC isquémico.**

Dados	DM	n	Média	δ	p value
<b>Colesterol Total</b>	Sim	42	171,05	± 48,54	0,037
	Não	139	180,17	± 43,34	
<b>LDL</b>	Sim	42	94,33	± 39,81	0,163
	Não	139	108,04	± 36,27	
<b>HDL</b>	Sim	42	42,38	± 11,75	0,247
	Não	139	45,33	± 12,02	
<b>Triglicerídeos</b>	Sim	42	171,54	± 77,41	≤ 0,001
	Não	139	129,82	± 63,34	

**Tabela 3: Terapêutica farmacológica com estatinas em doentes com AVC isquémico.**

Dados	Presença	gDM	gNDM	p value
<b>Estatinas</b>	Sim	16 (34,8%)	29 (17,4%)	0,010
	Não	30 (65,2%)	138 (82,6%)	

**Tabela 4: Perfil glicémico em doentes com AVC isquémico.**

Dados	DM	n	Média	δ	p value
<b>Glicemia</b>	Sim	48	202,48	± 86,16	≤ 0,001
	Não	164	123,69	± 35,78	
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Sim	39	7,45	± 2,22	≤ 0,001
	Não	120	4,9	± 0,54	

**Tabela 5: PCR em doentes com AVC isquémico.**

Dados	DM	n	Média	δ	p value
<b>PCR</b>	Sim	46	1,53	± 4,62	0,418
	Não	157	1,37	± 3,01	

A amostra foi analisada para outros factores de risco cardiovasculares, nomeadamente para a ocorrência de AVC. Na tabela 6 estão apresentados os dados referentes à HTA, claudicação intermitente, FA, cardiopatia isquémica, outras cardiopatias e à ocorrência prévia de um AVC.

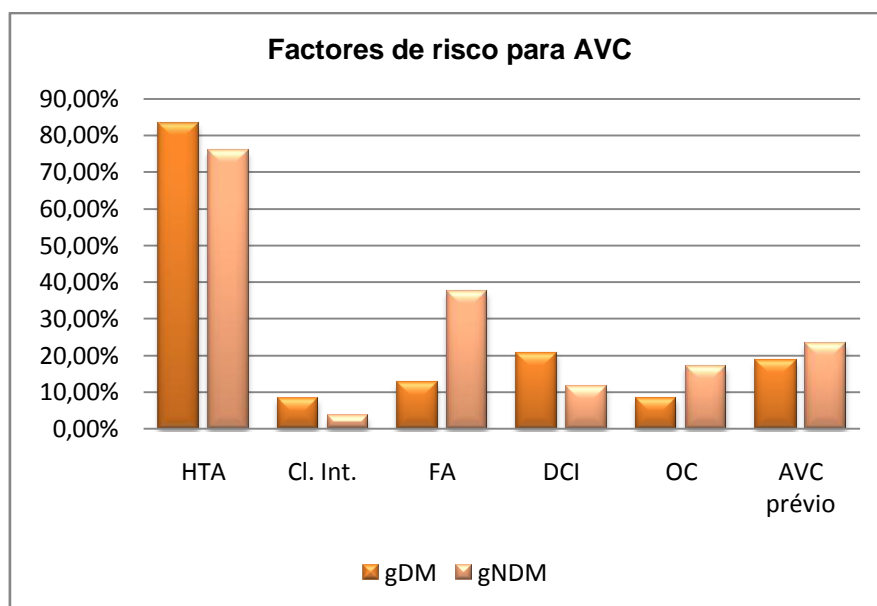


**Tabela 6: (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC isquémico.**

Factor de Risco	Presença	gDM	gNDM	<i>p value</i>
HTA	Sim	40 (83,33%)	126 (75,90%)	0,277
	Não	8 (16,67%)	40 (24,10%)	
Claudicação Intermitente	Sim	4 (8,33%)	6 (3,59%)	0,169
	Não	44 (91,67%)	161 (96,41%)	
FA	Sim	6 (12,77%)	62 (37,58%)	0,001
	Não	41 (87,23%)	103 (62,42%)	
Cardiopatía Isquémica	Sim	10 (20,83%)	19 (11,59%)	0,101
	Não	38 (79,17%)	145 (88,41%)	
Outras Cardiopatías	Sim	4 (8,51%)	27 (17,09%)	0,745
	Não	43 (91,49%)	131 (82,91%)	
AVC prévio	Sim	9 (18,75%)	39 (23,35%)	0,500
	Não	39 (81,25%)	128 (76,65%)	

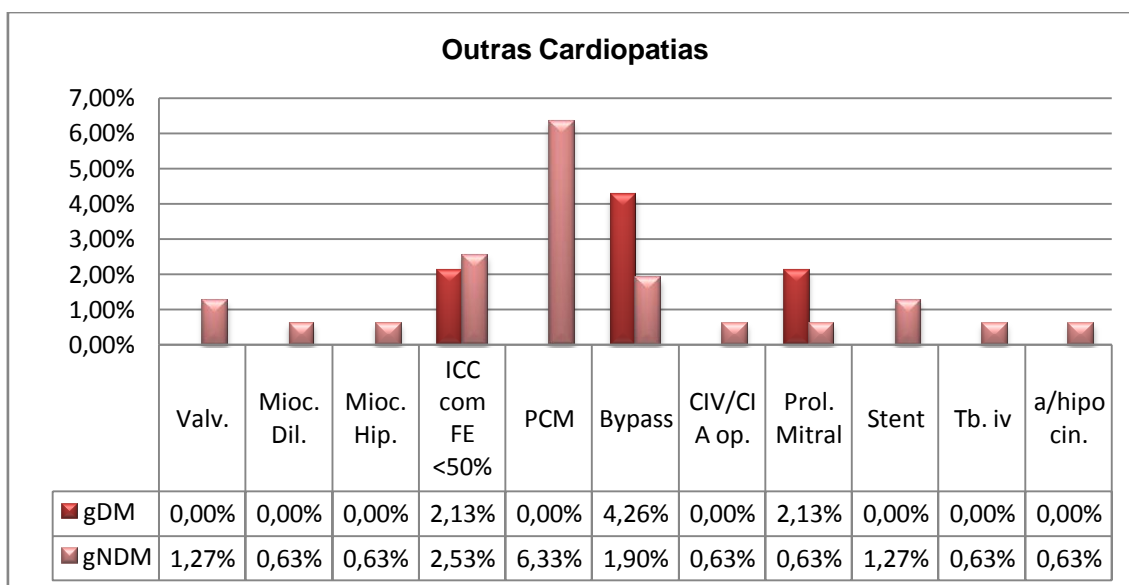
Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência dos factores de risco nos dois grupos, à excepção da fibrilhação auricular, mais frequente no gNDM ( $p=0,001$ ). Apesar disto, é importante destacar a HTA, devido à sua alta prevalência nos dois grupos e à sua importância na patogénese de um AVC. De notar ainda a tendência visível para cardiopatía isquémica no gDM, com uma frequência relativa de aproximadamente o dobro da frequência relativa da mesma no gNDM. A ocorrência prévia de um AVC ao episódio em estudo não revelou ser estatisticamente diferenciadora entre os dois grupos, com frequências relativas muito semelhantes.

A figura 4 apresenta os mesmos dados sob a forma gráfica, o que permite uma imagem visual clara das diferenças entre os factores de risco para AVC presentes nos dois grupos.



**Figura 4: (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC isquémico.** HTA (hipertensão arterial), Cl. Int. (claudicação intermitente), FA (fibrilhação auricular), DCI (doença cardíaca isquémica), OC (outras cardiopatias), AVC prévio (acidente vascular cerebral prévio).

Do grupo *Outras Cardiopatias*, diversos tipos etiopatogénicos de doença e terapêuticas foram encontrados (figura 5).



**Figura 5: Cardiopatias avaliadas (para além da cardiopatia isquémica).** Val. (valvulopatias), Mioc. Dil. (miocardiopatia dilatada), Mioc. Hip. (miocardiopatia hipertrófica), ICC com FE <50% (insuficiência cardíaca congestiva com fracção de ejeção <50%), PCM (*pacemaker*), CIV/CI A op. (comunicação interventricular/ comunicação interauricular operadas), Prol. Mitral (prolapso mitral), tb. iv (trombólise intravenosa), a/hipo. cin. (acinesia/ hipocinésia).

Factores de risco comportamentais também foram avaliados, nomeadamente hábitos tabágicos e hábitos alcoólicos (figura 6). Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes, havendo, contudo, uma maior prevalência de hábitos tabágicos e alcoólicos no gNDM, com  $p=0,514$  e  $p=0,596$ , respectivamente.

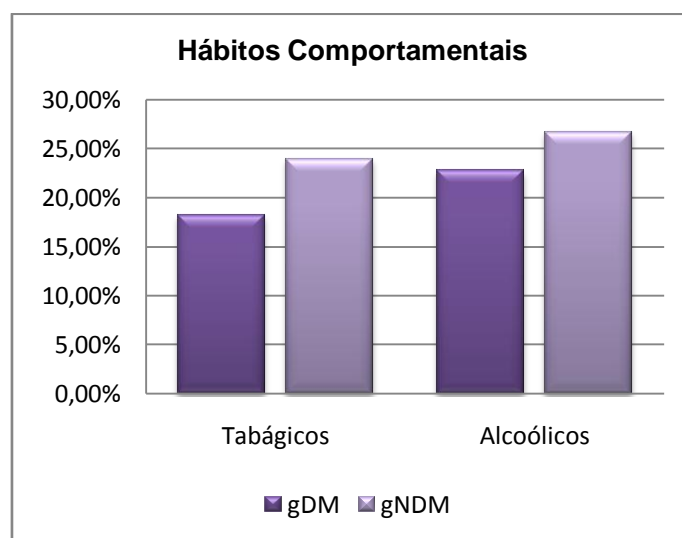


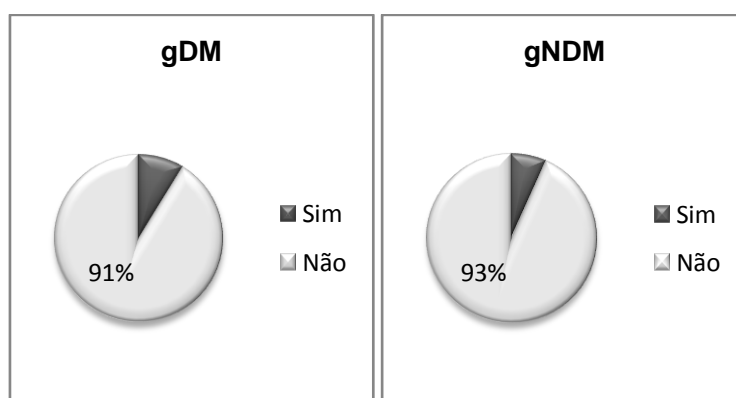
Figura 6: Hábitos comportamentais de risco para AVC isquémico: tabágicos e alcoólicos.

Quanto aos mecanismos de AVC isquémicos, definidos segundo a classificação TOAST (25), o AVC cardioembólico verificou-se ser o mais frequente no gNDM (41,67%). O AVC de causa indeterminada foi o mais frequente no gDM (42,55%), com os mecanismos de doença vascular (aterotrombótico e lacunar), juntos, a serem responsáveis por um total conjunto de 40,43%. De salientar a diferença estatisticamente significativa entre os grupos gDM e gNDM, no que ao AVC cardioembólico diz respeito, bem como a ausência de causas infrequentes em ambos os grupos (tabela 7).

**Tabela 7: Mecanismos de AVC isquémico.**

Mecanismo de AVC Isquémicos	gDM	gNDM	<i>p value</i>
<b><i>Aterotrombótico</i></b>	9 (19,15%)	22 (14,10%)	0,487
<b><i>Cardioembólico</i></b>	8 (17,02%)	65 (41,67%)	0,002
<b><i>Lacunar</i></b>	10 (21,28%)	21 (13,46%)	0,246
<b><i>Indeterminado</i></b>	20 (42,55%)	48 (30,77%)	0,159
<b><i>Infrequente</i></b>	0 (0%)	0 (0%)	-

Quanto ao desfecho clínico do AVC (figura 7), os resultados foram semelhantes nos dois grupos, com 9% de mortalidade no gDM e 7% no gNDM, sem diferença estatisticamente significativa.



**Figura 7: Mortalidade por AVC isquémico.**

## AVC HEMORRÁGICO

Quanto aos resultados dos AVC hemorrágicos, apenas uma análise descritiva será efectuada dos mesmos, uma vez que não ocorreu nenhum AVC hemorrágico no gDM. Deste modo, todos os dados apresentados correspondem unicamente ao gNDM.

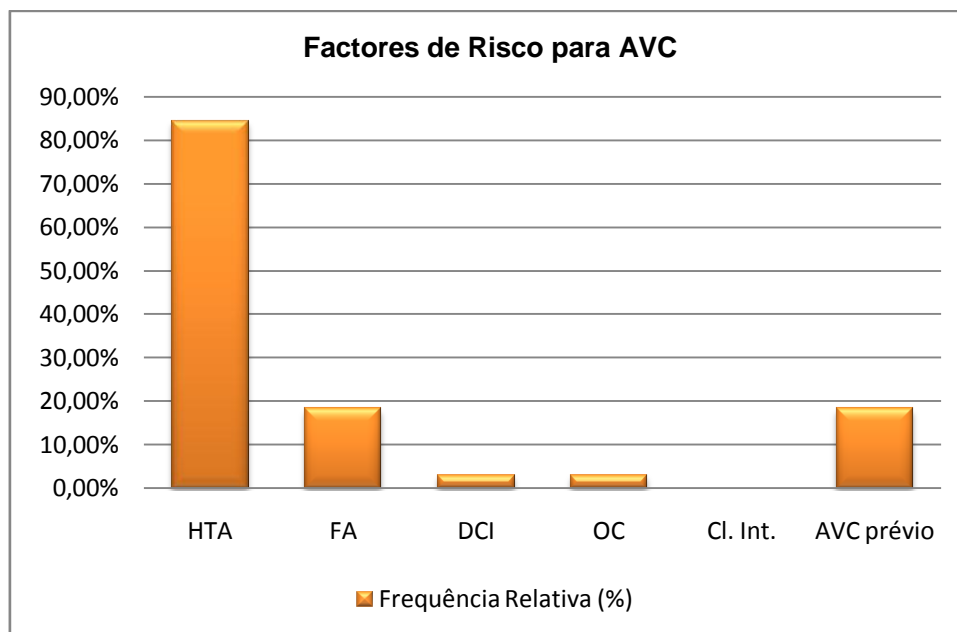
A idade média dos doentes com AVC hemorrágico foi de 71,24 anos ( $\delta = \pm 13,36$ ). Quanto ao género, a distribuição foi muito homogénea, havendo 51,52% de mulheres e 48,48% de homens. As variáveis analíticas avaliadas estão apresentadas na tabela 8.

**Tabela 8: Perfis lipídico e glicémico e PCR avaliados em doentes com AVC hemorrágico.**

Dados	DM	n	Média	$\delta$
<b>Colesterol Total</b>	Sim	0	-	-
	Não	24	196,67	$\pm 35,91$
<b>LDL</b>	Sim	0	-	-
	Não	24	111,88	$\pm 35,27$
<b>HDL</b>	Sim	0	-	-
	Não	24	62	$\pm 27,35$
<b>Triglicerídeos</b>	Sim	0	-	-
	Não	24	114,42	$\pm 41,11$
<b>Glicemia</b>	Sim	0	-	-
	Não	34	131,91	$\pm 30,93$
<b>HbA1c</b>	Sim	0	-	-
	Não	22	4,66	$\pm 0,33$
<b>PCR</b>	Sim	0	-	-
	Não	32	0,97	$\pm 2,03$

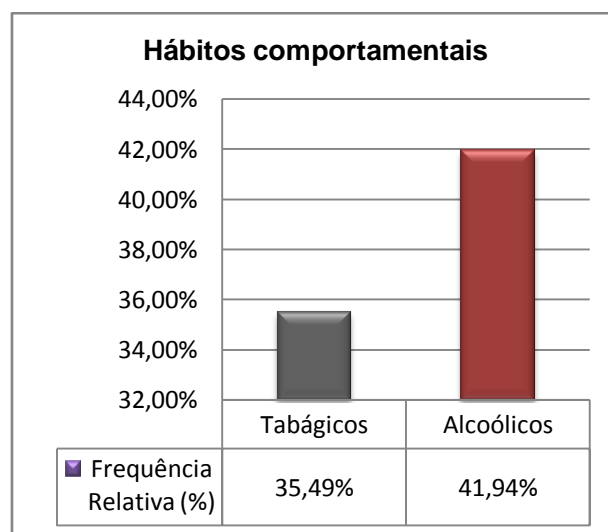
Quanto aos factores de risco avaliados, é de destacar a HTA pela sua elevadíssima prevalência (84,38%) nos doentes que sofreram um AVC

hemorrágico. De destacar também a não existência de doença vascular periférica – claudicação intermitente diagnosticada nestes doentes (figura 8).



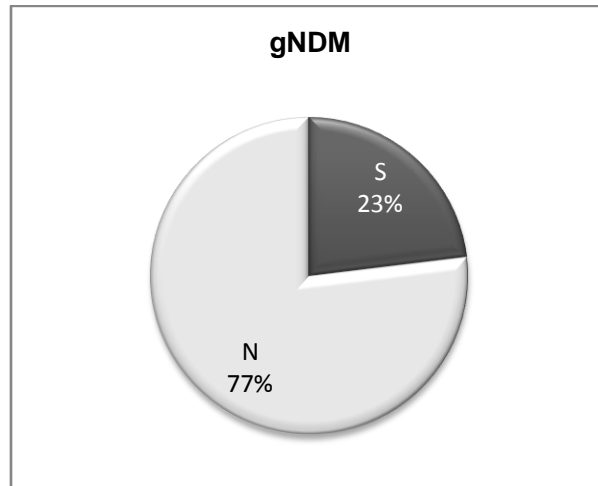
**Figura 8: (Outros) Factores de risco para AVC avaliados em doentes com AVC hemorrágico.** HTA (hipertensão arterial), Cl. Int. (claudicação intermitente), FA (fibrilhação auricular), DCI (doença cardíaca isquémica), OC (outras cardiopatias), AVC prévio (acidente vascular cerebral prévio).

Os hábitos comportamentais, nomeadamente hábitos tabágicos e alcoólicos, estão apresentados na figura 9.



**Figura 9: Hábitos comportamentais de risco para AVC hemorrágico: tabágicos e alcoólicos.**

A mortalidade nos AVC hemorrágicos (figura 10) foi superior à dos AVC isquémicos para o mesmo grupo, atingindo uma frequência relativa de 23%.



**Figura 10: Mortalidade por AVC hemorrágico.**

---

# Discussão

---



## DISCUSSÃO

Dos 248 casos de AVC, 48 (19,35%) eram diabéticos e 200 (80,65%) não tinham DM como antecedente. Se tivermos em linha de conta que os dados epidemiológicos apontam para cerca de 5% de diabéticos na população portuguesa, podemos observar que, na amostra em estudo, a frequência relativa de doentes com AVC e DM é muito superior à frequência relativa de DM na população em geral. Apesar do estudo se basear numa população local, não pretendendo extrapolar para resultados nacionais, a prevalência de diabéticos na zona onde foi realizado o estudo certamente não deverá variar muito das estimativas nacionais. É também evidente que o AVC é um processo patológico de etiologia multifactorial e, como tal, a DM não pode ser visualizada como factor de risco único em doentes que, frequentemente, apresentam um conjunto de comorbilidades. Desta forma, e comparando o comparável, cada variável medida no estudo será analisada consoante o tipo específico de AVC: isquémico ou hemorrágico.

## **AVC ISQUÉMICO**

Na amostra estudada, os doentes do gNDM apresentaram uma distribuição por género muito semelhante. No gDM, e apesar de não ser estatisticamente significativo, há uma ligeira predominância do sexo feminino (58,33%). As médias de idades nos dois grupos foram muito semelhantes, destacando-se uma média de idades no gDM um ano inferior ao gNDM. Importa também salientar a elevada média de idades nos dois grupos (aproximadamente 74/75 anos de idade), com implicações importantes na multifactorialidade associada às múltiplas comorbilidades frequentes nas idades mais avançadas. A não-significância estatística destas duas variáveis epidemiológicas medidas nos dois grupos revela que, independentemente de se ter ou não DM, o género e a idade não são factores que diferenciem em muito o risco dos dois grupos na amostra estudada. No entanto, é relevante salientar que, sendo o sexo masculino considerado como factor de risco para AVC até aos 85 anos de idade (6), a amostra em estudo revelou não haver predomínio de género no gNDM e haver um predomínio do sexo feminino no gDM. Tendo em conta as médias de idades referidas, a DM parece desempenhar aqui um papel importante enquanto comorbilidade, ao aumentar a frequência relativa de mulheres com AVC antes dos 85 anos de idade na amostra.

A análise das variáveis analíticas medidas revelou algumas diferenças importantes entre os dois grupos. O perfil lipídico dos dois grupos apresenta características peculiares, ocorrendo mesmo alguns resultados surpreendentes numa primeira análise. No respeitante ao colesterol total, verifica-se uma média

de valores superior no gNDM (180,17 mg/dl  $\pm$ 43,34 vs 171,05 mg/dl  $\pm$ 48,54, com  $p=0,037$ ). Constituindo a DM um factor major de dislipidemia secundária, torna-se surpreendente o valor médio de colesterolémia superior no gNDM. A análise da restante ficha lipídica confirma esta tendência: média do colesterol LDL superior no gNDM (108,04 mg/dl  $\pm$ 36,27 vs 94,33 mg/dl  $\pm$ 39,81, com  $p=0,163$ ); média do colesterol HDL superior no gNDM (45,33 mg/dl  $\pm$ 12,02 vs 42,38 mg/dl  $\pm$ 11,75, com  $p=0,247$ ). Apenas a trigliceridemia média apresenta valores superiores no gDM (171,54 mg/dl  $\pm$ 77,41 vs 129,82 mg/dl  $\pm$ 63,34, com  $p\leq 0,001$ ).

Utilizando o ATP III (23) como critério de análise da ficha lipídica, algumas conclusões importantes podem-se extrair. Os valores médios de colesterol total nos dois grupos são valores classificados como desejáveis (<200 mg/dl). No entanto, e se tivermos em conta o desvio padrão positivo, uma faixa importante de cada grupo apresenta já valores classificados como *borderline elevado* (200-239 mg/dl). Quanto ao colesterol LDL, o gNDM apresenta uma média cujo valor é classificado como *quase ótimo* (100-129 mg/dl) pelo ATP III (23), mas uma parte do mesmo apresenta um valor classificado como *borderline elevado* (130-159 mg/dl) se tivermos em conta o desvio padrão positivo. Já o gDM apresenta um valor médio classificado como *ótimo* (<100 mg/dl), existindo uma franja do mesmo grupo com valores *quase ótimos* e até mesmo *borderline elevados* se se tiver em conta o desvio padrão positivo. Quanto ao colesterol HDL, ambos os grupos apresentam valores médios dentro dos valores desejáveis (>40 mg/dl), havendo contudo uma franja dos mesmos com valores considerados baixos (<40 mg/dl) se se tiver em conta o desvio padrão negativo dos dois grupos. Por fim, o valor médio dos

triglicérideos no gNDM está dentro do intervalo classificado como *óptimo* (<150 mg/dl), com uma franja do grupo (desvio padrão positivo) com valores classificados como *borderline elevados*. O gDM apresenta um valor médio *borderline elevado*, com uma franja do grupo (desvio padrão positivo) com valores classificados como *elevados* (200-499 mg/dl).

O ATP III (23) recomenda que o colesterol LDL seja o alvo principal da terapia médica. Tendo em conta uma análise cuidada do perfil de risco da amostra estudada, nomeadamente da presença concomitante de diversos factores de risco, para além daqueles relacionados com a ficha lipídica, os valores de colesterol em geral, e em particular do colesterol LDL, defendidos como desejáveis diferem daqueles atrás referidos. A DM é considerada como factor de risco equivalente para doença cardiovascular e como tal, independentemente da presença ou ausência de outros factores de risco concomitantes, os valores de colesterol LDL tidos como alvo devem ser <100 mg/dl. Deste modo, e pela análise directa do valor médio deste no gDM, bem como do desvio padrão positivo, verificamos um valor médio já no limite do aceitável (94,33 mg/dl) com uma franja considerável do mesmo bem acima do valor desejável ( $\bar{\delta} +39,81$ ). De modo semelhante, a análise directa dos valores de colesterol LDL no gNDM não corresponde exactamente aos valores desejáveis para todos os indivíduos pertencentes ao mesmo. O valor médio de 108,04mg/dl é elevado para os doentes do grupo com doença coronária cardíaca e com AVC aterotrombótico (por ser considerado *CHD risk equivalent*). Nos restantes doentes, o colesterol LDL apresenta níveis *quase óptimo/acima do limite desejável*.

Toda esta análise do perfil lipídico é então crucial para a inteligibilidade dos valores obtidos. Avaliando criteriosamente o perfil de risco da população, os resultados demonstram que os valores médios de colesterol LDL nos dois grupos estão no limite superior do recomendado. Por outro lado, os valores inesperadamente inferiores no gDM podem ter várias explicações plausíveis. Os doentes com DM, pela especificidade da doença e do necessário controlo apertado da mesma, podem estar mais controlados ao nível dos outros factores de risco cardiovasculares, nomeadamente do perfil lipídico. De facto, e analisando os resultados sobre a terapêutica com estatinas nos dois grupos, verifica-se que 34,8% dos doentes do gDM estão medicados com estatinas, enquanto apenas 17,4% dos doentes do gNDM o estão ( $p=0,010$ ). Estes resultados com significância estatística demonstrada permitem então a compreensão dos valores médios do perfil lipídico superior no gNDM vs gDM. Por outro lado, e como explicitado anteriormente, a DM contribui para uma aceleração da aterosclerose. As análises de colesterol apenas medem os valores do colesterol sérico, não avaliando, nem o colesterol oxidado, nem o colesterol aprisionado em placas ateroscleróticas. Deste modo, alguma parte do colesterol é certamente negligenciada numa avaliação corrente do perfil lipídico. As diferenças do perfil lipídico entre os dois grupos ficam assim compreensíveis.

Quanto aos valores da glicemia e HbA<sub>1c</sub>, estes apresentaram valores de acordo com o esperado pela especificidade da doença. As glicemias à entrada apresentaram valores superiores no gDM, bem como a HbA<sub>1c</sub>, constituindo as diferenças obtidas nos dois grupos em diferenças estatisticamente significativas. Tornou-se claro pelos resultados obtidos que o gDM apresentou

um valor médio já hiperglicémico e que, tal facto, não se prendeu com uma hiperglicemia reactiva. Um valor médio de HbA<sub>1c</sub> de 7,45% revelou que o descontrolo glicémico era crónico, com pelo menos 1-4 meses de evolução. Deste modo, e tendo em conta o papel crucial da DM na patogenia das doenças vasculares (já explicitado anteriormente), este facto assume-se como fundamental enquanto critério de risco aumentado nestes doentes, não apenas por terem DM, mas por terem valores crónicos hiperglicémicos não controlados.

Por fim, o valor da PCR médio registado foi superior no gDM, sem ser estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos. Os valores médios dos dois grupos <3, tornam este marcador inflamatório desprezível na amostra em estudo (26).

No que diz respeito aos outros factores de risco avaliados para AVC há resultados importantes a destacar e discutir. Em primeiro lugar, a elevadíssima FR de HTA nos dois grupos. Apresentando uma FR superior, não significativa, no gDM (83,33%) do que no gNDM (75,90%), estes resultados indicam que mais de 2/3 dos doentes de cada grupo apresentou este factor de risco, confirmando a tendência de frequência de HTA superior nos diabéticos (27). No respeitante às doenças cardíacas – cardiopatia isquémica e outras cardiopatias – não existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. É, no entanto, importante salientar uma frequência relativa de cardiopatia isquémica de aproximadamente o dobro no gDM (20,83%) quando comparada com o gNDM (11,59%), revelando uma clara tendência. Tendo como patogénese fundamental a aterosclerose acelerada, seria então expectável a maior prevalência desta patologia no gDM, não sendo, no entanto,

estatisticamente significativa a diferença, provavelmente por *n* pequeno do grupo em questão. O mesmo se passa com as outras cardiopatias, mas em sentido inverso, com aproximadamente o dobro da frequência relativa no gNDM (17,09%) relativamente ao gDM (8,51%). Nestas, de realçar, e compreensível pela frequência relativa de cardiopatia isquémica superior no gDM, a frequência relativa superior de *bypass* coronário no mesmo grupo. Importante também a frequência relativa de doenças do ritmo que necessitaram de *pacemaker* no gNDM, situação relacionável, em parte, com uma maior frequência relativa de FA neste grupo (esta estatisticamente significativa). A doença vascular periférica – claudicação intermitente, não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos, existindo contudo uma tendência para o gDM (8,33% vs 3,59%). A ocorrência de um AVC prévio ao episódio que determinou o internamento avaliado, não se revelou estatisticamente importante, apresentando os dois grupos frequências relativas semelhantes. Os hábitos comportamentais avaliados (tabágicos e alcoólicos) apresentaram resultados muito semelhantes em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas, havendo contudo uma ligeira preponderância destes no gNDM. O estudo destas variáveis como qualitativas não possibilita a compreensão do grau de consumo destas substâncias. Por outro lado, e pela sua natureza peculiar, são sempre difíceis de avaliar e confirmar objectivamente. No entanto, e pelas frequências relativas obtidas muito semelhantes nos dois grupos, parecem não desempenhar um papel diferenciador no perfil de risco dos doentes de cada grupo.

Os mecanismos de AVC isquémico, avaliados segundo a classificação TOAST (25), apresentaram diferenças importantes entre o gDM e o gNDM. O

gNDM teve como mecanismo mais frequente de AVC isquémico o cardioembólico (41,67%). Este facto torna-se deveras relevante se comparado com a frequência relativa deste mecanismo no gDM (17,02%), com  $p=0,002$ . Se tivermos em conta o perfil de risco previamente analisado dos indivíduos pertencentes a este grupo, este facto torna-se então compreensível: frequência relativa de FA de 37,58%, o triplo da frequência relativa no gDM, com  $p=0,001$ ; cardiopatias que necessitaram tratamento com *pacemaker* com uma frequência relativa de 6,33%, contra 0,00% no gDM. Deste modo, e na amostra em estudo, não há uma relação entre a DM e as doenças arrítmicas cardíacas (FA em particular), havendo pelo contrário uma forte prevalência das mesmas nos não-diabéticos, traduzindo-se patologicamente no mecanismo cardioembólico causador do AVC. O gNDM apresentou também uma frequência elevada do mecanismo de causa indeterminada (30,77%), embora neste não decorram diferenças estatisticamente significativas com o gDM (42,55%). Os mecanismos aterotrombótico e lacunar apresentaram frequências relativas semelhantes, não se constituindo como os mais relevantes neste grupo em estudo (gNDM). Quanto ao gDM, o mecanismo mais frequente foi o de causa indeterminada. Estes dados corroboram os resultados obtidos pelo estudo Finlandês (17) que determinou a DM como factor de risco para AVC não classificado (RR = 5,76). No entanto, e se tivermos em conta o papel da DM na patogénese aterosclerótica dos grandes e pequenos vasos, podemos verificar que os mecanismos aterotrombótico e lacunar juntos correspondem a aproximadamente 40% dos mecanismos de AVC no gDM. Este facto está de acordo com o estudo de Karapanayiotides et al. (21), o qual concluiu uma frequência relativa superior de doença dos pequenos vasos e dos grandes



vasos em doentes diabéticos com AVC. A elevada frequência relativa de AVCs lacunares no grupo diabéticos confirma o estudo de Pinto A. et al. (27), onde a prevalência de AVCs lacunares era superior em diabéticos (OR [95% IC]: 3,89 (2.23-6.8)). Se tivermos também em linha de conta algumas nuances no perfil de risco dos doentes pertencentes a este grupo, (frequência relativa de cardiopatia isquémica e *bypass* coronário de aproximadamente duas vezes a frequências relativas das mesmas no gNDM), parece claro o papel da DM na patologia vascular no gDM da amostra em estudo. Deste modo, e apesar de não existirem resultados estatisticamente significativos neste âmbito, verifica-se uma clara tendência para o mecanismo relacionado com a patologia vascular no gDM. De salientar ainda a inexistência de mecanismo de causas infrequentes em ambos os grupos.

A mortalidade associada ao AVC isquémico foi também muito semelhante em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas, facto que permite deduzir não existir uma diferença significativa no *outcome* do AVC entre diabéticos e não diabéticos quando de mortalidade se trata. No entanto, estes dados contrariam o estudo Finlandês (17) no qual a mortalidade foi superior nos diabéticos (24%) em comparação com os não-diabéticos (17%) com um  $p=0,03$ , bem como os estudos de Stegmayr et al. (19) e o de Barrett-Conner et al. (20), estando de acordo com o estudo de Ortega-Casarrubios et al. (22), onde a DM não se apresentou como factor de gravidade aumentada em doentes com AVC.

Deste modo, e após a análise de todos os dados obtidos, podem-se estabelecer os perfis genéricos dos dois grupos, tendo como critério de base a presença de AVC:

**gNDM** – indivíduo com aproximadamente 75 anos de idade, homem ou mulher, colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos normais/elevados, colesterol HDL normal, glicemia e HbA<sub>1c</sub> normais, PCR ligeiramente elevada, HTA, possível FA, mecanismo de AVC cardioembólico ou de causas indeterminadas.

**gDM** – indivíduo com aproximadamente 74 anos de idade, homem ou mulher, colesterol total normal/elevado, colesterol LDL no limite do desejável/elevado, colesterol HDL normal, triglicerídeos, glicemia e HbA<sub>1c</sub> elevados, PCR ligeiramente elevada, HTA, possível cardiopatia isquémica, mecanismo de AVC de causas indeterminadas ou aterotrombótico / lacunar.

## **AVC HEMORRÁGICO**

Da análise dos AVC hemorrágicos, tem-se como ponto de partida a não existência de gDM. De facto, e de acordo com os resultados obtidos, dos 34 AVC hemorrágicos que ocorreram em 2008, todos os indivíduos pertenceram ao gNDM. Isto confirma os resultados do estudo Finlandês (17), que não encontrou associação entre a DM e o AVC hemorrágico. Karapanayiotides et al. (21) revelaram também uma menor prevalência deste tipo de AVC em doentes diabéticos. Assim sendo, e apesar de não se poder confirmar estatisticamente este facto no presente estudo, por ausência de doentes diabéticos com AVC hemorrágico, ficou claro que a DM não apresentou qualquer relação com a hemorragia cerebral por acidente vascular na amostra estudada. Uma vez que o objectivo do estudo se prendia com a caracterização do perfil de AVC nos doentes diabéticos em contraposição com doentes não diabéticos, apenas uma análise descritiva dos dados de AVC hemorrágico foi efectuada, uma vez que não existe gDM para comparação na amostra estudada.

A idade média foi inferior à dos AVC isquémicos para o mesmo grupo (71 vs 75 anos), ocorrendo uma distribuição por género homogénea.

A ficha lipídica apresentou valores médios de colesterol total e colesterol LDL no limite máximo do considerado desejável pelas recomendações do ATP III (23). Quanto ao colesterol HDL e triglicerídeos, estes apresentaram valores médios óptimos. De facto, e ao contrário do perfil dos doentes com AVC isquémico, os doentes com AVC hemorrágico apresentaram valores de ficha lipídica mais de acordo com o desejável.

A glicemia e a HbA<sub>1c</sub> apresentaram valores dentro da normalidade.

Quanto ao valor médio de PCR, este apresentou-se ligeiramente elevado, sem relevância clínica ou patológica.

Dos outros factores de risco avaliados, mais uma vez importa notar a altíssima prevalência de HTA, e ainda prevalências de FA e AVC prévios ligeiramente elevadas. Os hábitos alcoólicos apresentaram valores elevados (frequência relativa de 41,94%), podendo os possíveis efeitos do álcool na coagulação desempenhar um papel na hemorragia dos AVC. Os hábitos tabágicos foram semelhantemente frequentes, com frequência relativa de 35,49%. A mortalidade foi de 23%, cerca de 3 vezes superior à mortalidade dos AVC isquémicos para o gNDM (7%), o que está de acordo com Andersen et al. (28), que obteve um risco de mortalidade por AVC hemorrágico superior ao de um AVC isquémico (OR [95% IC]: 1,564 (1.441-1.696)), principalmente nos primeiros 3 meses pós-AVC.

Deste modo, e após a análise de todos os dados obtidos, pode-se estabelecer um perfil genérico do grupo, tendo como critério base a presença de AVC hemorrágico:

**gNDM:** homem ou mulher, com aproximadamente 71 anos de idade, perfil lipídico normal, perfil glicémico normal, PCR ligeiramente elevada, HTA, possível FA e/ou AVC prévio, provável consumidor de bebidas alcoólicas ou fumador.

## **APLICABILIDADE PRÁTICA**

Este estudo pretende também que algumas aplicações práticas possam ser tiradas. Deste modo, e pela avaliação do perfil de risco da amostra em estudo, algumas considerações práticas podem ser tiradas:

- A DM é um importante factor de risco e, como tal, deve ser monitorizada apertadamente em todos os doentes;
- Os valores elevados de glicemia e HbA<sub>1c</sub> à entrada revelaram que este controlo apertado necessita ser aperfeiçoado;
- Os valores de trigliceridémia elevados e os valores de colesterol total e LDL normais/elevados [se tivermos em conta tanto o valor do desvio-padrão, quanto o perfil de risco e consequentes valores recomendados pelo ATP III (23)] revelam que as dislipidémias necessitam um controlo mais rigoroso por parte dos doentes e profissionais de saúde;
- A HTA é o factor de risco mais comumente presente e, como tal, todos os programas de combate à doença não só saem reforçados deste estudo, como se revela fundamental a insistência e persistência na criação de novos programas;
- A avaliação cardíaca é fundamental no gDM, uma vez que existe uma frequência relativa superior de cardiopatia isquémica neste grupo e relevante tendo em conta a elevada frequência (21%);
- A avaliação cardíaca dos indivíduos dos dois grupos é fundamental, com destaque para a FA (crucial pelas suas implicações no AVC em geral, e no mecanismo cardioembólico em particular);

- Os planos de combate ao tabaco e de sensibilização ao consumo moderado de bebidas alcoólicas saem reforçados, pelas elevadas frequências relativas destes hábitos na amostra (destacando-se a elevada frequência relativa de consumo alcoólico no gNDM nos AVC hemorrágicos);
- Os profissionais de saúde e doentes devem ser sensibilizados para a importância da DM na patogénese do AVC, considerando que, mesmo com um menor número de comorbilidades, a DM por si só assume-se como factor equivalente a doença cardiovascular [ATP III (23)] pelo que a implementação de diversas medidas, desde a actividade física, até medidas farmacológicas, devem ser estabelecidas e reforçadas para um combate eficaz a esta doença.

## LIMITAÇÕES

Este estudo apresentou duas limitações fundamentais na sua elaboração que não permitiram estabelecer com certeza estatística algumas conclusões que, nos dias de hoje, iriam não só corroborar a evidência científica, como acrescentar conhecimento nesta área específica. A primeira limitação prende-se com o facto de ser um estudo retrospectivo. A segunda limitação prende-se com o espaço temporal no qual foi realizado o estudo – um ano civil. Deste modo, um estudo a 5 anos poderia obter uma amostra com um  $n$  muito superior, possibilitando que algumas tendências verificadas neste estudo provavelmente se tornassem em diferenças estatisticamente significativas.

## CONCLUSÃO

A frequência relativa de DM em doentes com AVC é muito superior à frequência relativa de DM na população portuguesa em geral. Mesmo depois de avaliada a presença de outros factores de risco considerados chave na patogénese de um AVC [HTA, doença cardíaca, FA, hiperlipidémia e hábitos tabágicos (29)], a DM revelou ter uma relação indubitável com o AVC.

Os diabéticos apresentaram apenas AVC isquémico, com clara tendência dislipidémica, HTA e de cardiopatia isquémica. O mecanismo de AVC mais frequente foi o de causa indeterminada, seguido dos de doença micro e macrovascular: lacunar e aterotrombótico, respectivamente.

Os não-diabéticos que sofreram AVC isquémico apresentaram um mecanismo de AVC divergente: cardioembólico corroborando o perfil de risco com frequência relativa elevada de FA.

Os não-diabéticos que sofreram AVC hemorrágico apresentaram uma elevada frequência relativa de HTA, constituindo este o factor de risco major predictor de tal evento.

Podemos então concluir que a DM não só é um factor de risco para a ocorrência de AVC [corroborando o estudo de Framingham (14)], como é para que esse AVC seja isquémico [corroborando o estudo Finlandês (17)] e apontando no sentido dos mecanismos de causa indeterminada [corroborando o estudo Finlandês (17)] e de causa aterotrombótica/lacunar ao invés dos mecanismos embólicos e cardioembólicos [corroborando as explicações actuais da patogénese das doenças macro e microvascular diabéticas (11,12)].



---

# **Bibliografia**

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1047-1053.
2. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes care* 2005;28:2130-2135.
3. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. United States of America: McGraw Hill Companies, Medical Publishing Division; 2008. p. 2275-2304.
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Qualidade de vida e diabetes. [online]. 2009 [cited 2009 Mar 05]; Available from: URL: [http://www.spd.pt/index.php?option=com\\_content&task=view&id=19&Itemid=31](http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=19&Itemid=31)
5. Center for disease control and prevention. Stroke facts and statistics. [online] 2009 Feb 12 [cited 2009 March 28]; Available from: URL: [http://www.cdc.gov/stroke/stroke\\_facts.htm](http://www.cdc.gov/stroke/stroke_facts.htm)
6. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al., editors. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2009;119:21-181.
7. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater

- Cincinnati/northern Kentucky stroke study. *Diabetes care* 2005 Feb;28(2):355-359.
8. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-942.
  9. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
  10. The diabetes control and complications trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
  11. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002 Apr 8;1:1.
  12. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes care* 2007 Dec;30(12):3131-3140.
  13. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones e diabetes mellitus. In: Gardner, DG, Shobak D, editors. *Greenspan's: basic and clinical endocrinology*. 8th ed. San Francisco (CA): McGraw Hill Companies, Medical Publishing Division; 2007. p. 661-747.
  14. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
  15. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-84.

16. Burchfield CM, Curb D, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-7.
17. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Noninsulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157-64.
18. Zafar A, Shahid SK, Siddiqui M, Khan FS. Pattern of stroke in type 2 diabetic subjects versus non-diabetic subjects. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007;19(4):64-67.
19. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. *Diabetologia* 1995; 38:1061-1067.
20. Barrett-Conner E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123.
21. Karapanayiotides Th, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558-1562.
22. Ortega-Casarrubios MÁ, Fuentes B, José BS, Martinez P, Diez-Tejedor E. Influencia del antecedente de diabetes mellitus en la gravedad y evolución intrahospitalaria de un infarto cerebral. *Neurologia* 2007;22(7):426-433.
23. Third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report [editorial]. *Circulation* 2002;106:3143-3372.

24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al., editors. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
25. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al., editors. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993 Jan;24(1):35-39.
26. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM et al., editors. Plasma concentration of c-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-2579.
27. Pinto A, Tuttolomondo A, Raimondo D, Sciacca R, Fernandez P, Gati M, et al., editors. A case control study between diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke. *Int Angiol* 2007 Mar; 26(1):26-31.
28. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009;40:2068-2072.
29. Ropper AH, Brown RH. Cerebrovascular diseases. In: Ropper AH, Brown RH, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 8th ed. United States of America: McGraw Hill Companies, Medical Publishing Division; 2005. p. 660-746.

